

© Коллектив авторов, 2022

УДК 612.115.3-612.115.064

Успенская М.С., Мурашев В.В., Ляпина М.Г., Майстренко Е.С., Ляпина Л.А.

Синергетические антикоагулянтные и фибриндеполимеризационные свойства гепариноидов из экстрактов гибридных сортов пионов («Куинджи», «Академик Садовничий», «Коралл») и древовидного пиона (*P. suffruticosa*) в сравнительном аспекте

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
119234, Москва, Россия, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

На современном этапе остро стоит проблема разработки безопасных препаратов для борьбы с тромботическими осложнениями, возникающими при различных функциональных (сердечно-сосудистых, легочных и др.) и вирусных (развитие Covid) заболеваниях. Обычно применяют антикоагулянты гепариновой природы. В древовидных и травянистых пионах обнаружено наличие гепариноподобных веществ.

Цель исследования – изучение антикоагулянтного действия и процессов деполимеризации фибрина гибридных сортов пионов («Куинджи», «Академик Садовничий» и «Коралл») и используемого для их выращивания древовидного (*P. suffruticosa*) в сравнительном аспекте.

Методика. Объектом исследования служили корни гибридных пионов («Куинджи», «Академик Садовничий», «Коралл») и *P. suffruticosa*. Разработаны методы получения экстрактов из корней пионов и выявлена природа действующего начала. Определены антикоагулянтная, фибринолитическая активность и степень полимеризации фибрина после их включения в плазму крови крыс.

Результаты. Экстракты из всех гибридных пионов и древовидного в концентрациях 1 и 10^{-3} мг/мл обладали антикоагулянтной и фибриндеполимеризационной активностью (ФДПА), но в разной степени. В них отмечалось превышение антикоагулянтной активности по тестам АЧТВ на 32–48%, тромбинового времени (ТВ) – на 8–15%, протромбинового времени – на 14–21%, и фибринолиза по тестам суммарной фибринолитической активности (СФА) – на 27–50%, ФДПА – на 49–80%, в то время как в экстракте из древовидного пиона эти активности усиливались в меньшей степени: антикоагулянтная активность повышалась на 23% (АЧТВ), на 7% (ТВ), а фибринолиз на 18–20% (СФА) и на 47% (ФДПА) по сравнению с нормой. Впервые обнаружено наличие гепариноидов в экстрактах из гибридных пионов.

Заключение. Впервые установлена способность экстрактов из корней гибридных пионов проявлять синергические антикоагулянтные и фибриндеполимеризационные эффекты, превышающие таковые у экстракта из пиона древовидного. На основе полученных данных возникает необходимость исследования гибридных пионов в качестве антитромботических и антиатеросклеротических агентов.

Ключевые слова: экстракт пиона; система гемостаза; тромбоз; антикоагулянт; гепариноид

Для цитирования: Успенская М.С., Мурашев В.В., Ляпина М.Г., Майстренко Е.С., Ляпина Л.А. Синергетические антикоагулянтные и фибриндеполимеризационные свойства гепариноидов из экстрактов гибридных сортов пионов («Куинджи», «Академик Садовничий», «Коралл») и древовидного пиона (*P. suffruticosa*) в сравнительном аспекте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66(2): 59–65.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.59-65

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Успенская М.С., написание текста – Ляпина Л.А., Мурашев В.В., редактирование, определение параметров крови – Ляпина М.Г., Майстренко Е.С. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для корреспонденции: Ляпина Людмила Анисимовна, e-mail: lyapinal@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена по теме госбюджетного НИОКР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.02.2022

Принята к печати 31.03.2022

Опубликована 27.05.2022

Uspenskaya M.S., Murashev V.V., Lyapina M.G., Maistrenko E.S., Lyapina L.A.

Comparison of synergistic anticoagulant and fibrin depolymerizing properties of heparinoid extracts from hybrid varieties of peonies («*Kuindzhi*», «*Academician Sadovnichy*», «*Coral*») and tree peony *P. suffruticosa*

Lomonosov Moscow State University,
1, Bldg. 12, Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russian Federation

At present, developing safe drugs to combat thrombotic complications arising from various functional (cardiovascular, pulmonary, etc.) and viral (Covid-19) diseases is an acute problem. Usually, heparin-like anticoagulants are used in treatment of these diseases. These substances were found in tree and herbaceous peonies.

The aim of this investigation was to compare the anticoagulant action and processes of fibrin depolymerization of hybrid peonies («*Kuindzhi*», «*Academician Sadovnichy*» and «*Coral*») and tree peonies (*P. suffruticosa*) that are used for heparin production. Roots of hybrid peonies («*Kuindzhi*», «*Academician Sadovnichy*», «*Coral*») and *P. suffruticosa* were the object of research.

Methods. Procedures to prepare peony root extractions were developed, and the nature of the active agent was determined. The anticoagulant, fibrinolytic activity, and the degree of fibrin polymerization were determined after addition to rat plasma.

Results. For the first time, heparin-like substances were detected in extracts from hybrid peonies. At concentrations of 1 and 10^{-3} mg/ml, extracts from all hybrid peonies exhibited anticoagulant and fibrin-depolymerizing activity (FDPA), but to different degrees. Anticoagulant activity (ACTV) increased by 32-48%, thrombin time (TT) by 8-15%, prothrombin time by 14-21%, total fibrinolytic activity (TFA) by 27-50%, and FDPA by 49-80% compared to control. These activities were less in tree peony extract: ACTV increased by 23%, TT by 7%, TFA by 18-20%, and FDPA by 47% compared to control.

Conclusion. For the first time the ability of hybrid peony root extract to show synergistic, anticoagulant and fibrin depolymerization effects exceeding those of extract from tree peony was established. These data demonstrate that hybrid peonies should be studied as sources of antithrombotic and anti-atherosclerotic agents.

Keywords: peony extract; hemostasis system; thrombosis; anticoagulant; heparinoid

For citation: Uspenskaya M.S., Yurashev V.V., Lyapina M.G., Maistrenko E.S., Lyapina L.A. Synergistic anticoagulant and fibrin-depolymerization properties of extracts from hybrid varieties of peonies («*Kuindzhi*», «*Academician Sadovnichy*» and «*Coral*») compared with their component from tree peony (*P. suffruticosa*) in comparative aspect. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(2): 59-65. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.59-65

Author's contribution: concept and design of the study – Uspenskaya M.S., writing of the text – Lyapina L.A., Murashev V.V., determination of blood parameters, editing – Lyapina M.G., Maistrenko E.S. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: **Lyapina Ludmila A.**, leader specialist of the laboratory of protective blood systems named after prof. B.A. Kudryashov kaf. Physiology of humans and Animals of the Faculty of Biology of Moscow State University, e-mail: lyapinal@mail.ru

Information about the authors:

Uspenskaya M.S., <https://orcid.org/0000-0002-5368-4026>

Murashev V.V., <https://orcid.org/0000-0001-5945-4451>

Lyapina M.G., <https://orcid.org/0000-0001-6039-5161>

Lyapina L.A., <https://orcid.org/0000-0002-8983-652X>

Financing. The work was carried out on the topic of state-funded R&D.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Received 14.02.2022

Accepted 31.03.2022

Published 27.05.2022

Введение

Нарушение механизмов естественной антикоагуляции вследствие генетических расстройств или тяжелых внешних повреждений может привести к возникновению состояний, осложняющихся тромбозами. Это является одной из основных причин для проявления таких жизнеугрожающих ситуаций, как развитие сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, тромбоза легочной артерии, тромбоза глубоких вен [1]. Растущее число таких инци-

дентов требует альтернативного антикоагулянта или антитромботического средства, которое обладает минимальными побочными эффектами и повышенной эффективностью, что и является одной из основных проблем современной физиологии, медицины и фармакологии. Научная проблема, поднятая в настоящей статье, выражается в новых подходах к созданию высокоэффективных антикоагулянтов растительного происхождения.

Известна универсальность действия природного антикоагулянта животного происхождения – гепарина, направленного на регуляцию реакций многих систем организма [2]. Наш вклад в развитие данной области науки заключается в доказательстве сходства гепариноподобных низкомолекулярных антикоагулянтов растительного происхождения из пионов и низкомолекулярного гепарина животного происхождения, которые не оказывают побочных отрицательных геморагических воздействий на организм.

На протяжении десятилетий известны своей жизненно важной ролью в предотвращении различных тромботических заболеваний гепарины животного и синтетического происхождения, флавоноиды, которые снижают риск гиперактивации тромбоцитов, препятствуют эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях и предупреждают процессы развития атеросклероза и атеротромбоза путем блокады тканевого фактора свертывания [3, 4].

В ряде растений содержатся компоненты, являющиеся составной частью гепарина и других гликозаминогликанов [5,6] с положительным воздействием на систему гемостаза как в норме, так и при некоторых патологических состояниях организма [7]. Извлеченные из корней *Paeonia lactiflora Pall*, входящего в состав гибридного пиона «Коралл», общие глюкозиды были использованы в качестве противовоспалительного препарата для лечения ревматоидного артрита в Китае, а также для ослабления развития атеросклеротических заболеваний. Леченый эффект препарата связан с его нормолипидемическим действием и ингибированием экспрессии воспалительных цитокинов [8, 9].

Исследования показали, что Пэонол (2'-гидрокси-4'-метоксиацетофенон), из *Paeonia suffruticosa* оказывает благоприятное влияние на профилактику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний путем подавления экспрессии молекулы адгезии сосудистых клеток VCAM-1, которая играет решающую роль в случае ранних воспалительных реакций, в том числе при развитии атеросклероза [10].

В корнях некоторых травянистых видов пионов и древовидного *P. suffruticosa* обнаружено гепариноподобное низкомолекулярное вещество (гепариноид), которое оказывает противосвертывающее действие в условиях *in vitro* и при внутривенном введении животным [11]. Установлено, что гепариноиды из различных растений способны предотвращать процессы тромбообразования при повышенной свертываемости крови, возникающей в организме в разных условиях, в том числе при предтромбозах и тромбозах [12].

Цель исследования – изучение антикоагулянтного действия и процессов деполимеризации фибрина гибридных сортов пионов («Куинджи», «Академик Садовничий» и «Коралл») и используемого для их выращивания древовидного пиона (*P. Suffruticosa*) в сравнительном аспекте.

Методика

В работе использованы корни гибридных пионов («Куинджи», «Академик Садовничий», «Коралл»), выращенных М.С. Успенской (Ботанический сад МГУ), и древовидного пиона (*Suffruticosa*), используемого для выращивания этих гибридных сортов. Разработаны способы получения экстрактов корней каждого вида пионов согласно методу [12]. При различных разведениях экстрактов, содержащих активное начало, определены антикоагулянтная активность и степень полимеризации фибрина крови крыс, а также их влияние на разные виды фибринолиза: суммарный (СФА), ферментативный (ФФ) и неферментативный (НФ) или фибриндеполимеризационную активность – (ФДПА).

Для изучения влияния экстрактов разных видов пионов на ингибирование процессов свертывания крови поступали следующим образом: получали 2%-е экстракты из очищенных и высушенных корней пионов, которые освобождали от белков воздействием спиртовых растворов, а затем центрифугировали при 3 000 об/мин в течение 30 мин. После этого супернатант, содержащий активный целевой продукт, лиофилизировали при 37 °С. В целевом продукте (сухом остатке) каждого вида пионов биохимическими методами с применением красителя Азур А и ингибитора гепарина протаминсульфата определяли содержание гепарина, которое составляло от 2.3 мг% до 2.5 мг%, причем в гибридных пионах оно было максимальным.

Далее готовили разные концентрации целевых продуктов (от 10⁻³ до 1 мг/мл физиологического раствора), после чего инкубировали их с нормальной плазмой крови крыс в течение 15 мин при 37 °С и затем проводили определение противосвертывающих свойств плазмы. Контролем служили образцы нормальной плазмы крыс, где вместо препаратов добавляли физиологический раствор. Для получения крови использовали здоровых лабораторных белых крыс-самцов массой тела 200-220 г. Все эксперименты на животных проведены в соответствии с этическими принципами и документами, рекомендованными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Стокгольм, 15.06.2006). Взятие крови у крыс осуществляли из *vena jugularis* (2 мл от каждого животного). В качестве консерванта использовали 3.8%-й цитрат натрия

в соотношении кровь:консервант как 9 : 1. Образцы крови центрифугировали при 3 000 g в течение 10–12 мин для получения бедной тромбоцитами плазмы.

В крови на приборе «Анализатор свертывания крови – АСК-2-01-Астра» определяли биохимические параметры гемостаза: антикоагулянтную активность по данным активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), характеризующему внутренний путь свертывания крови, тромбинового времени (ТВ), характеризующему общий путь свертывания крови, и протромбинового времени (ПВ), характеризующему внешний путь свертывания крови и фибринолитическую активность (суммарную – СФА, неферментативную – НФ или ФДПА, ферментативную – ФФ), а также определяли степень полимеризации фибрина по тесту выявления фибринполимеризационной активности [13].

Статистический анализ данных проводили, используя пакет статистических программ Statistica 8 (StatSoft Inc., США). Эмпирические распределения проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для полярного сравнения независимых групп применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Как видно из **таблицы** в условиях *in vitro* в опытных образцах гибридных пионов по сравнению с древовидным пионом, используемым при скрещивании, при всех исследованных концентрациях (10^{-3} и 1 мг/мл) установлена высокая антикоагулянтная активность по тесту АЧТВ и умеренная по тестам ПВ и ТВ. Эта активность была максимально повышенной при используемых концентрациях (10^{-3} мг/мл) гепариноидов из гибридных пионов «Куинджи» и «Академик Садовничий».

Так, при высокой (1 мг/мл) и низкой (10^{-3} мг/мл) концентрациях гепариноидов из гибридных пионов по тесту АЧТВ наблюдалось повышение антикоагулянтной активности на 32–48% по сравнению с нормой и на 9–25% по сравнению с активностью гепариноида из древовидного пиона.

По данным тромбинового времени добавление гепариноидов из гибридных пионов к нормальной плазме крыс также способствовало увеличению антикоагулянтных свойств плазмы, но особенно при использовании гепариноида из пиона «Куинджи». Тест ТВ показал также изменения в сторону повышения антитромбиновой активности при использовании гепариноидов гибридных пионов «Коралл» и «Академик Са-

довничий». Самые низкие значения ТВ были и у древовидного пиона.

По тесту протромбиновое время (ПВ) максимальный антикоагулянтный эффект обнаружен у гепариноида из пиона «Академик Садовничий», антикоагулянтная активность которого превышала тот же вид активности гепариноида из древовидного пиона на 14–21 %. ПВ у гибридных пионов «Коралл» и «Куинджи» практически соответствовало аналогичному показателю и у пиона «Академик Садовничий». Итак, ПВ, влияющее на внешний путь свертывания, увеличивалось при действии всех гибридных пионов, в то время как древовидный пион таким действием не обладал. Как известно, повышение ПВ указывает на способность исследуемых веществ блокировать тканевой фактор свертывания крови [1].

Показано также, что гепариноиды всех гибридных пионов активно влияют на фибринолитические процессы (СФА, НФ (ФДПА) и ФФ), статистически значимо повышая значения их показателей, в то время как гепариноид из древовидного пиона обладал слабым влиянием на фибринолиз. Что касается исследования фибриндеполимеризационной активности и степени полимеризации фибрина каждым из гепариноидов гибридных пионов, то доказан факт ингибирования полимеризации фибрина, причем в большей степени у гибридных пионов, чем у древовидного.

Анализируя полученные данные, следует сказать, что гепариноиды из гибридных пионов проявляют синергетические эффекты по сравнению с применяемым для скрещивания древовидным пионом. Максимальным антикоагулянтным действием (по тесту АЧТВ и ПВ) обладал пион «Академик Садовничий», на втором месте – «Коралл»; по тесту ТВ максимальным антитромбиновым действием обладал сорт «Куинджи». Способностью влиять на повышение фибринолиза (СФА, НФ и ФФ) обладают все гибридные пионы с максимальным эффектом у сорта «Коралл». Все гибридные сорта способны препятствовать процессам фибрино- и тромбообразования, поскольку у всех высокая степень деполимеризации по сравнению с древовидным пионом, хотя и последний также способен препятствовать полимеризации фибрина. Гепариноид из пиона «Академик Садовничий» влияет на внутренний и внешний механизмы свертывания крови в большей степени, чем другие гибридные пионы. В то же время все они проявляют антитромбиновое действие, что указывает на присутствие в гепариноидах и высокомолекулярных фракций гепарина [2].

Таким образом, по данным коагулологического исследования гепариноиды из всех гибридных пио-

Таблица/Table

Антикоагулянтная (по тестам АЧТВ, ТВ, ПВ) и фибринолитическая (СФА, НФ, ФФ) активность, степень полимеризации фибрина экстрактов из корней пионов «Куинджи», «Академик Садовничий», «Коралл» и «древовидный пион» в разных концентрациях, (M ± m)

Anticoagulant (according to the tests of APTT, TT, PT) and fibrinolytic (SFA, NF, FF) activity, degree of fibrin polymerization of extracts from the roots of peonies «Kuindzhi», «Academician Sadovnichy», «Coral» and tree peony *P. suffruticosa* in different concentrations

| Исследуемые показатели Researched indicators | Экстракты из корней пионов Peony roots extract | | | | Контроль 0,85%-ый NaCl Control NaCl, 0,85% |
|--|---|---|---------------------|--|---|
| | «Куинджи» «Kuindzhi» | «Академик Садовничий» «Academician Sadovnichy» | «Коралл» «Coral» | «Древовидный пион» «Tree peony <i>P. suffruticosa</i> » | |
| АЧТВ, с (%) APTT, s (%) | | | | | 32.9 ± 1.0 (100%) |
| A | 46.0 ± 0.8** (139%) | 49.8 ± 1.4** (148%) | 44.0 ± 0.9** (133%) | 40.5 ± 0.8** (123%) | |
| B | 46.7 ± 0.8** (140%) | 49.7 ± 1.4** (148%) | 43.0 ± 0.9** (132%) | 40.0 ± 1.3** (123%) | |
| ТВ, с (%) TT, s (%) | | | | | 17.3 ± 0.7 (100%) |
| A | 20.0 ± 0.6** (114%) | 18.6 ± 2.0* (109%) | 18.3 ± 0.9* (107%) | 18.0 ± 1.0* (107%) | |
| B | 21.0 ± 0.4** (115%) | 18.5 ± 1.4* (108%) | 18.5 ± 1.1* (108%) | 18.0 ± 0.8 (107%) | |
| ПВ, с (%) PT, s (%) | | | | | 28.0 ± 0.7 (100%) |
| A | 32.2 ± 0.6** (115%) | 32.9 ± 0.9** (117%) | 31.9 ± 0.7** (114%) | 28.0 ± 0.7 (100%) | |
| B | 32.3 ± 0.6** (116%) | 34.1 ± 0.8** (121%) | 32.1 ± 0.6* (115%) | 28.0 ± 0.7 (100%) | |
| СФА, мм ² (%) SFA mm ² (%) | | | | | 32.5 ± 1.1 (100%) |
| A | 41.5 ± 1.2** (127%) | 43.6 ± 1.0** (133%) | 48.8 ± 1.3** (150%) | 40.0 ± 1.9** (120%) | |
| B | 41.8 ± 1.4** (128%) | 43.8 ± 1.0** (133%) | 48.0 ± 1.3** (148%) | 39.0 ± 1.9** (118%) | |
| НФ, мм ² (%) NF, mm ² (%) | | | | | 12.2 ± 0.7 (100%) |
| A | 18.8 ± 1.5** (149%) | 21.0 ± 1.1** (172%) | 23.0 ± 1.3** (180%) | 18.0 ± 1.1** (147%) | |
| B | 18.9 ± 1.5** (149%) | 21.6 ± 1.1** (173%) | 23.0 ± 1.3** (180%) | 18.0 ± 1.1** (147%) | |
| ФФ, мм ² (%) FF, mm ² (%) | | | | | 20.0 ± 0.7 (100%) |
| A | 22.0 ± 0.2* (111%) | 22.3 ± 0.5* (112%) | 24.0 ± 1.4** (120%) | 21.0 ± 0.7 (105%) | |
| B | 22.0 ± 1.1* (111%) | 22.2 ± 1.2* (112%) | 24.0 ± 0.9** (120%) | 21.0 ± 0.9 (105%) | |
| Степень полимеризации фибрина (%) Degree of fibrin polymerization (%) | | | | | 100 ± 1.1 |
| B | 85 ± 3.4* | 89 ± 2.2* | 89 ± 2.5* | 92 ± 2.5* | |

Примечание. Статистические показатели рассчитаны относительно соответствующих проб контроля, принятых за 100%. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Обозначения: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ – тромбиновое время, ПВ – протромбиновое время, СФА – суммарная фибринолитическая активность, НФ(ФДПА) – неферментативная фибринолитическая активность, ФФ – ферментативная фибринолитическая активность. Концентрации А – 1 мг/мл, В = 10⁻³ мг/мл.

Note. Statistical indicators are calculated relative to the corresponding control samples taken for 100%. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; Designations: APTT – activated partial thromboplastin time, TT – thrombin time, PT – prothrombin time, SFA – total fibrinolytic activity, NF – non-enzymatic fibrinolytic activity, FF – enzymatic fibrinolytic activity. Concentrations A – 1 mg/ml, B = 10⁻³ mg/ml.

нов, особенно сорта «Коралл» и «Академик Садовничий» по сравнению с контрольным образцом древовидного пиона оказывали значительный антикоагулянтный и ингибиторный по отношению к факторам свертывания крови эффект. Максимальное их действие проявлялось в отношении процесса внутреннего механизма свертывания крови и тромбинообразования (2-й стадии свертывания крови). Это подтверждает данные других авторов [14] о влиянии препаратов коммерческого гепарина животного происхождения на ингибирование активности фермента тромбина. По-видимому, в гибридных пионах вследствие более высокого содержания гепарина и биологически активных соединений и обнаруживаются и более высокие антикоагулянтно-фибринолитические эффекты. Выявлена отчетливая тенденция: поступление в кровь гепариноидов способствовало снижению времени наступления свертывания крови, т.е. предотвращению процессов фибрино- и тромбообразования. Полученные результаты указывают на потенциальные возможности указанных соединений влиять на гемостатические процессы, участвуя в их регуляции и поддержании нормального баланса.

Заключение

На основании полученных данных, где использован специальный подход для выявления влияния биологически активных соединений эндогенного происхождения, выделенных из разных видов гибридных пионов, впервые установлено наличие гепариноидов. Также впервые был доказан факт блокады активности тромбина и внутреннего механизма свертывания крови всех гибридных пионов, а также получены данные по ингибированию внешнего механизма свертывания крови, что свидетельствует о блокаде активности и тканевого фактора свертывания под влиянием гибридных пионов. Сравнимый с ними древовидный пион оказывал влияние в основном на внутренний механизм свертывания крови. Сделан важный вывод об установлении синергического эффекта антикоагулянтов гибридных пионов по сравнению с используемым в скрещивании древовидным пионом. Показан максимальный антикоагулянтный и фибриндеполимеризационный эффекты у гибридных пионов по сравнению с древовидным пионом. Итак, препараты гибридных видов пионов оказывали противосвертывающее действие по внутреннему, внешнему и общему механизмам свертывания крови, в то время как препараты из древовидного пиона ингибировали свертывание крови по внутреннему и частично по общему путям

свертывания крови, не затрагивая внешний механизм свертывания крови.

Таким образом, исследованные нами гепариноиды из гибридных пионов обладают уникальным сочетанным действием на все фазы свертывания крови, повышая антикоагулянтные и фибринолитические свойства плазмы крови, а также ингибируя процессы фибринообразования, приводящего в последующем к тромбозам. Эти гепариноиды могут быть отнесены к терапевтическим средствам с антикоагулянтно-фибринолитическим действием в организме. Наиболее выраженное и устойчивое позитивное действие на организм проявляли гепариноиды, содержащиеся в гибридном пионе «Академик Садовничий».

Литература

(п.п. 2; 4; 6-11 см. References)

1. Бокарев И.Н. *Гематология для практического врача*. 2018. М.: Мед. информ. агентство.
2. Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Суворов А.В., Мелкумян А.Л., Козлов А.А., Нешкова Е.А. и др. *Методы определения активности гепарина: учебно-методическое пособие ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»*. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015.
5. Криштанова Н.А., Сафонова М.Ю., Болотова В.Ц., Павлова Е.Д., Саканян Е.И. Перспективы использования растительных полисахаридов в качестве лечебных и лечебно-профилактических средств. *Вестник ВГУ, Серия: Биология. Химия. Фармация*. 2005; (1): 212–21.
12. Ляпина М.Г., Успенская М.С., Майстренко Е.С. О механизме антикоагулянтного действия экстракта из корней пиона молочноцветкового. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; (11): 1091-3.
13. Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А. *Теоретические и практические вопросы изучения функционального состояния противосвертывающей системы крови*. М.: Адвансед Солюшнз, 2012.
14. Хомутов А.Е., Гинойн Р.В., Лушникова О.В. Динамика изменения показателей тромбозластограммы при введении гепарина. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Биология*. 2008; (5): 81-5.

References

1. Bokarev I.N. *Hematology for the practitioner. [Gematologiya dlya prakticheskogo vracha]*. 2018. Moscow: Medical information agency. (in Russian)
2. Berkovsky A.L., Sergeeva E.V., Suvorov A.V., Melkumyan A.L., Kozlov A.A., Neshkova E.A., et al. *Methods for determining the activity of heparin: teaching aid GBOU DPO «Russian Medical Academy of Postgraduate Education»*. [Metody opredeleniya aktivnosti geparina: uchebno-metodicheskoe posobie GBOU DPO «Rossiyskaya meditsinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya»]. Moscow: GBOU DPO RMAPO, 2015. (in Russian)
3. Rabenstein D.I. Heparin and heparin sulfate: structure and function. *Nat. Prod. Rep.* 2002; 19: 312-31.

4. Vazhappilly C.G., Ansari S.A., Al-Jaleeli R., Al-Azawi A.M., Ramadan W.S., Menon V., et al. Flavonoids also reduce the risk of atherosclerosis. *Inflammopharmacology*. 2019; 27(5): 863-69. doi: 10.1007/s10787-019-00612-6
5. Krishtanov N.A., Safonova M.Yu., Bolotova V.Ts., Pavlova E.D., Sakanyan E.I. Prospects for the use of plant polysaccharides as therapeutic and prophylactic agents. *Vestnik VGU, Seriya: Biologiya. Khimiya. Farmatsiya*. 2005; (1): 212–21. (in Russian)
6. Collic-Jouault S., Bavington C., Delbarre-Ladrat C. Heparin-like entities from marine organisms. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012; 207: 423-49.
7. Owczarek M.P., Matczak M., Kosno M., Szymański P., Mikiciuk-Olasik E., Kilanowicz A., et al. Metabolite profiling of eastern teaberry (*Gaultheria procumbens* L.) lipophilic leaf extracts with hyaluronidase and lipoxygenase inhibitory activity. *Molecules*. 2017; 22(3): E412–E414.
8. Li J., Chen C.X., Shen Y.H. Effects of total glucosides from peony (*Paeonia lactiflora* Pall) roots on experimental atherosclerosis in rats. *J Ethnopharmacol.* 2011; 135(2): 469-75. doi: 10.1016/j.jep.2011.03.045
9. Wang Y.Q., Dai M., Zhong J.C., Yin D.K. Paeonol inhibits oxidized low density lipoprotein-induced monocyte adhesion to vascular endothelial cells by inhibiting the mitogen activated protein kinase pathway. *Biol Pharm Bull.* 2012; 35(5): 767-72.
10. Pan L.L., Dai M. Paeonol from *Paeonia suffruticosa* prevents TNF- α -induced monocyte cell adhesion to rat aortic endothelial cells by suppression of VCAM-1 expression. *Phytomedicine*. 2009; 16(11): 1027-32. doi: 10.1016/j.phymed.2009.04.003
11. Uspenskaya M.S., Pastorova V.E., Lyapin G.Yu., Smolina T.Yu., Novikov V.S., Lyapina L.A. Antithrombotic agent of extracts from peony roots. *Thrombosis and Haemostasis*, Publ. Schattauer. 1995; 73(6): 1324.
12. Lyapina M.G., Uspenskaya M.S., Maistrenko E.S. On the mechanism of the yanticoagulant action of the extract from the roots of *lactiflora* peony. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; 11: 1091-3. (in Russian)
13. Lyapina L.A., Grigoryeva M.E., Obergan T.Yu., Shubina T.A. *Theoretical and practical issues of studying the functional state of the blood anticoagulant system. [Teoreticheskie i prakticheskie voprosy izucheniya funktsional'nogo sostoyaniya protivosvertvyayushchey sistemy krovi]*. Moscow: Advanced Solutions, 2012. (in Russian)
14. Khomutov A.E., Ginoyan R.V., Lushnikova O.V. Dynamics of changes in thromboelastogram indicators with the introduction of heparin. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo. Biologiya*. 2008; (5): 81-5. (in Russian)

Сведения об авторах:

Успенская Марианна Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Ботанического сада биологического факультета МГУ, e-mail: ms-uspenskaya@yandex.ru;

Мурашев Владимир Владимирович, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. каф. физиологии растений биологического факультета МГУ, e-mail: ms-uspenskaya@yandex.ru;

Ляпина Маргарита Григорьевна, вед. специалист лаб. защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова каф. физиологии человека и животных биологического факультета МГУ, e-mail: lyapinal@mail.ru;

Майстренко Евгения Семеновна, ст. науч. сотр. лаб. защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова каф. физиологии человека и животных биологического факультета МГУ, e-mail: mag238@mail.ru;

Ляпина Людмила Анисимовна, проф., доктор биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова каф. физиологии человека и животных биологического факультета МГУ, e-mail: lyapinal@mail.ru